

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra anorganické a organické chemie

Kandidát: Jan Šůs

Školitelé: Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe

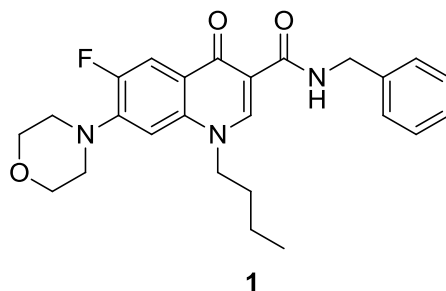
PharmDr. Jaroslav Roh, PhD

Název diplomové práce: Syntéza prekurzorů antitrypanosomálně aktivních 4-chinolonů pro značení radioizotopem  $^{18}\text{F}$

Africká trypanosomiáza, známá spíše jako spavá nemoc, je parazitární onemocnění způsobené dvěma poddruhy prvoka *Trypanosoma brucei* (*T.b.gambiense* a *T.b.rhodesiense*). Infekce je přenášena mouchami tse-tse a ohrožuje bezmála 70 miliónů lidí v subsaharské Africe. Spavá nemoc probíhá ve dvou fázích. V té první dochází k zmnožení parazita v krevním a lymfatickém systému a vyznačuje se velmi nespecifickými příznaky jako je horečka, zduřené mízní uzliny, nebo bolest hlavy a kloubů. Po určitém čase je parazit schopen projít hematoencefalickou bariérou a napadat CNS. V této pokročilé fázi infekce již dochází k typickým neurologickým příznakům (zmatenost, změny chování, záchvaty agrese, poruchy spánkového cyklu) a pokud není nasazena příslušná léčba, obvykle končí smrtí.

V současné době je pro léčbu spavé nemoci užíváno pouze 5 léčiv. Pentamidin a suramin jsou užívány pro léčbu první fáze, proti neurologické fázi působí melarsoprol a také kombinační terapie eflornithinu s nifurtimoxem. Tyto léčiva mají mnoho nežádoucích účinků a v některých případech ohrožují pacienta na životě. Společně se vzrůstající rezistencí patří nežádoucí účinky mezi hlavní důvody, proč by měla být studována nová potenciální léčiva. Od doby, kdy byla objevena antitrypanosomální aktivita u antibakteriálních chinolinů (např. ciprofloxacin), byly tyto látky intenzivně zkoumány. Pracovní skupina prof. Holzgrabe připravila řadu látek s chinolonovou strukturou a podrobila je *in vitro* testování. Z výsledků studie vyplývá, že zejména látky s benzylamidovou funkcí v pozici 3 chinolonového kruhu a aminovým heterocyklem v pozici 7 vykazují slibnou antitrypanosomální aktivitu. Nejvyšší *in vitro* aktivitu proti

*T.b.gambiense* ( $IC_{50} = 47$  nM) a *T.b.rhodesiense* ( $IC_{50} = 9$  nM) prokázal *N*-benzyl-1-butyl-6-fluor-7-morfolino-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxamid (Obr. 1). Mezi přednosti této látky patří také její nízká cytotoxicita proti makrofágům.



**Obr.1.** *N*-benzyl-1-butyl-6-fluoro-7-morfolino-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxamid

Pro *in vivo* testování je potřeba strukturně podobný prekurzor, který bude těsně před podáním laboratorním myším značen radioizotopem  $^{18}F$ . Zobrazením za pomoci pozitronové emisní tomografie-počítačové tomografie bude objasněno, zda je látka schopna pronikat přes hematoencefalickou bariéru do CNS a představovat tak potenciální léčivo proti neurologické fázi spavé nemoci.